

PENGARUH SUPLEMENTASI SINBIOTIK TERHADAP PROFIL GLIKEMIK DAN LIPID PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 SEBUAH TINJAUAN SISTEMATIS PADA STUDI RANDOMISASI ACAK

Achmad Rifky Ansyori,¹ Zefianto,¹ Nadya Ratna Riena,¹ Fellen Novalina,¹

¹Jurusan Pendidikan Dokter Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya,
Palembang

Korespondensi:

Achmad Rifky Ansyori
Zefianto

Nadya Ratna Riena

Fellen Novalina

Email Korespondensi:

achmadrifkyansyori@gmail.com

zefianto08@gmail.com

nadyaratnariena@gmail.com

novalina.fellen@gmail.com

Riwayat Artikel

Diterima: 16 – 07 – 2024

Selesai revisi: 30 – 04 – 2025

DOI:

10.53366/jimki.v11i2.771

Pendahuluan: Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan gangguan homeostasis glukosa yang ditandai dengan hiperglikemia kronis akibat resistensi insulin. Kondisi resistensi insulin diyakini berkaitan dengan disbiosis bakteri di usus yang dapat memperburuk progresivitas DMT2. Beberapa studi eksperimental telah merekomendasikan suplementasi sinbiotik sebagai terapi nutrisi berbasis regulasi mikrobiota usus untuk pasien DMT2. Oleh karena itu, tinjauan sistematis ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh suplementasi sinbiotik terhadap profil glikemik dan lipid pada pasien DMT2.

Metode: Penyusunan tinjauan sistematis ini menggunakan artikel yang dipublikasikan dari tahun 2014 hingga 2021 dengan mesin pencari PubMed, ResearchGate, Google Scholar, dan Elsevier. Tinjauan sistematis ini menggunakan *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis* (PRISMA) sebagai pedoman dalam mengevaluasi 2539 artikel yang ditemukan pada awal pencarian.

Pembahasan: Terdapat delapan studi randomisasi acak yang memenuhi kriteria inklusi untuk dianalisis secara kualitatif dalam penyusunan tinjauan sistematis ini. Kualitas tiap studi terinklusi akan dievaluasi dengan menggunakan Cochrane *Risk of Bias* (ROB-2). Secara umum, kelompok intervensi yang mendapatkan suplementasi sinbiotik mengalami penurunan glikemik puasa dan HbA1c lebih signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol (plasebo). Pasien DMT2 juga menunjukkan perbaikan pada profil lipid (penurunan kadar kolesterol, trigliserida, *low density lipoprotein cholesterol* (LDL-C), serta peningkatan kadar *high density lipoprotein cholesterol* (HDL-C)) setelah menerima suplementasi sinbiotik. Selain itu, suplementasi sinbiotik dinilai aman dikonsumsi pada pasien DMT2 dengan efek samping yang sangat minimal. **Simpulan:** Dengan demikian, suplementasi sinbiotik dapat menjadi terapi nutrisi yang potensial dalam penatalaksanaan DMT2.

Kata Kunci: diabetes melitus tipe 2, profil glikemik, profil lipid, dan sinbiotik

PENGARUH SUPLEMENTASI SINBIOTIK TERHADAP PROFIL GLIKEMIK DAN LIPID PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 SEBUAH TINJAUAN SISTEMATIS PADA STUDI RANDOMISASI ACAK

ABSTRACT

Background: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a glucose homeostasis disorder characterized by chronic hyperglycemia caused by insulin resistance. It is believed that this condition is associated with intestinal bacteria dysbiosis that potentially worsens T2DM progressivity. A number of experimental studies have recommended synbiotic supplementation, based on the principle of intestinal microbe regulation, as nutrition therapy for T2DM. This systematic review evaluates the effect of synbiotic supplement on T2DM patients' glycemic and lipid profile.

Methods: Articles published from 2014 to 2021 were searched with a number of search engines: PubMed, ResearchGate, Google Scholar, and Elsevier. This systematic review aims to evaluate the effect of synbiotic supplement on T2DM patients' glycemic and lipid profile.

Discussion: Eighty randomized control trials (RCTs) met the inclusion criteria to be analyzed qualitatively in this systematic review. The quality of each included study was evaluated with Cochrane's Risk of Bias (ROB-2). Overall, in comparison to the control (placebo) group, the intervention group that received synbiotic supplementation showed a more significant decrease in fasting glycemic and HbA1c level. T2DM patients also appeared to experience improvement in lipid profile (decrease in cholesterol, triglyceride, and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), along with increase in high density lipoprotein cholesterol (HDL-C)) after receiving synbiotic supplementation. In addition, synbiotic supplementation is evaluated as safe to be consumed by T2DM patients with minimal side effects.

Conclusion: The available evidence demonstrates the potential use of synbiotic supplementation as a nutrition therapy for T2DM treatment.

Keywords: glycemic profile, lipid profile, synbiotic, type 2 diabetes mellitus.

1. PENDAHULUAN

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan gangguan homeostasis glukosa yang ditandai dengan hiperglikemia kronis akibat resistensi insulin.^[1] DMT2 menjadi penyebab kematian terbesar ke-9 di seluruh dunia dengan lebih dari 1 juta kasus kematian setiap tahunnya.^[1] International Diabetes Federation

(IDF) melaporkan bahwa lebih dari 10% populasi orang dewasa di seluruh dunia merupakan penderita DMT2 dan diperkirakan prevalensi DMT2 akan meningkat menjadi 578 juta kasus pada tahun 2030.^[2] Selain itu, resistensi insulin pada pasien DMT2 dalam jangka waktu panjang dikaitkan dengan kejadian dislipidemia yang dapat

meningkatkan angka morbiditas penyakit kardiovaskular.^[3]

Beberapa studi melaporkan bahwa disbiosis bakteri di usus berkaitan dengan resistensi insulin.^[2,4,5] Gangguan keseimbangan bakteri di usus dapat meningkatkan konsentrasi lipopolisakarida (LPS) serum.^[5] Peningkatan LPS serum akan memodulasi respons inflamasi yang dapat mengakibatkan perubahan struktur dan fungsi bioaktivitas molekul insulin.^[1,4] Disbiosis di usus juga dapat menurunkan sintesis asam lemak rantai pendek (SCFA) sehingga mengakibatkan gangguan keseimbangan metabolisme glukosa dan lemak.^[5] Oleh karena itu, disbiosis bakteri di usus diyakini dapat memperburuk progresivitas DMT2.

Pengamatan yang mendalam mengenai disbiosis bakteri di usus pada DMT2 telah memberikan titik terang bagi para peneliti untuk mengembangkan pendekatan terapi berbasis regulasi mikrobiota usus, salah satunya melalui terapi nutrisi. Terapi nutrisi merupakan salah satu pilar penatalaksanaan DMT2 yang diberikan bersamaan dengan terapi farmakologis dan latihan fisik.^[6] Beberapa studi merekomendasikan suplementasi sinbiotik sebagai terapi nutrisi untuk penatalaksanaan DMT2.^[7-9] Sinbiotik merupakan kombinasi probiotik dan prebiotik yang diketahui dapat memperbaiki profil metabolik pasien DMT2 melalui mekanisme modulasi mikrobiota usus.^[7,10] Selain itu, suplementasi sinbiotik dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan menurunkan lipogenesis lebih kuat dibandingkan dengan probiotik atau prebiotik secara terpisah pada pasien DMT2.^[7]

Sebagian besar studi randomisasi acak (RCT) telah berhasil membuktikan efek positif sinbiotik terhadap profil glikemik dan lipid pasien DMT2.^[11-16] Namun, beberapa studi RCT hanya berhasil membuktikan efek positif sinbiotik terhadap profil glikemik, tetapi gagal membuktikannya pada profil lipid pasien DMT2.^[17,18] Dengan demikian, diperlukan suatu studi yang dapat menyimpulkan secara komprehensif mengenai pengaruh suplementasi sinbiotik terhadap profil metabolik pasien DMT2. Tinjauan sistematis ini disusun untuk menganalisis secara kualitatif terkait pengaruh suplementasi sinbiotik terhadap profil glikemik dan lipid pasien DMT2 dari berbagai hasil studi RCT. Tinjauan sistematis ini diharapkan dapat berkontribusi terhadap perkembangan pengetahuan terapi nutrisi untuk penatalaksanaan DMT2 berbasis regulasi mikrobiota usus.

2. METODE

Desain Studi dan Strategi Pencarian

Tinjauan sistematis ini disusun dengan menggunakan pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis* (PRISMA). Pencarian literatur dilakukan dengan menggunakan sejumlah mesin pencari, yaitu PubMed, ResearchGate, Google Scholar, dan Elsevier. Kata kunci pencarian yang digunakan adalah “diabetes melitus tipe 2”, “profil glikemik”, “profil lipid”, dan “sinbiotik”. Artikel yang terduplikasi akan langsung dieliminasi. Selanjutnya, artikel yang terkumpul akan disaring dengan menggunakan kriteria kelayakan studi.

Kriteria Kelayakan Studi dan Evaluasi Studi

Semua artikel dipilih berdasarkan kriteria PICO, yaitu *population* (P), pasien DMT2; *intervention* (I), terapi nutrisi dengan sinbiotik; *compare* (C), plasebo (terapi tanpa kandungan sinbiotik), dan *outcome* (O), efektivitas dan keamanan sinbiotik terhadap profil metabolik (glikemik dan lipid) pasien DMT2. Semua artikel yang digunakan merupakan studi RCT dengan ketentuan publikasi dalam kurun waktu sepuluh tahun terakhir. Adapun kriteria eksklusi yang digunakan adalah artikel berbahasa selain Indonesia dan Inggris, artikel dengan objek penelitian selain manusia, dan artikel berbayar yang tidak dapat diakses.

Semua artikel dievaluasi dengan menggunakan pedoman PRISMA. Proses evaluasi artikel dilakukan dengan menilai judul dan abstrak sebagai skrining awal, selanjutnya teks lengkap ditinjau sebagai validasi artikel. Pada akhirnya, artikel yang terpilih untuk penulisan tinjauan sistematis ini merupakan artikel yang memenuhi kriteria kelayakan studi.

Ekstraksi Data dan Penilaian Kualitas Studi Terinklusi

Penulis mengumpulkan data dari setiap studi yang terinklusi, meliputi karakteristik studi, komposisi dan dosis intervensi, *outcome*, dan tingkat keamanan. Data *outcome* akan dibagi menjadi dua kategori, yaitu profil glikemik dan profil lipid. Data *outcome* profil glikemik meliputi kadar gula darah puasa dan persentase HbA1c. Data *outcome* profil lipid meliputi kadar trigliserida (TAG), kadar kolesterol, kadar *high density lipoprotein*

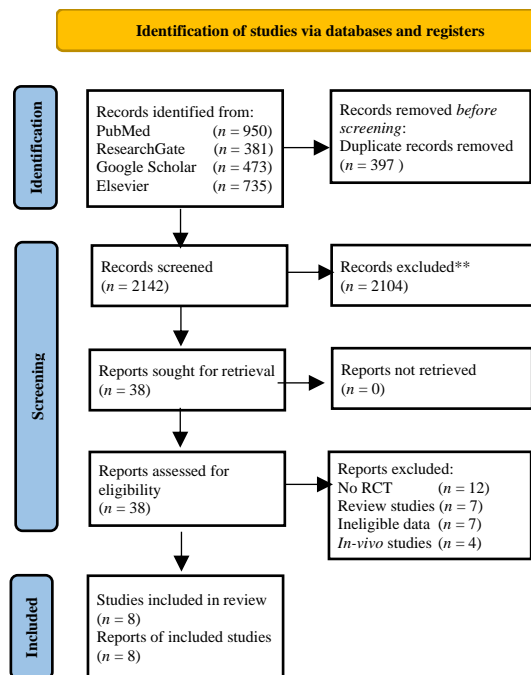
cholesterol (HDL-C), dan kadar *low density lipoprotein cholesterol* (LDL-C) sebagai salah satu bagian dari nHDL-C.

Penulis menggunakan alat Cochrane *Risk of Bias* (Rob 2.0) untuk mengevaluasi kualitas tiap studi RCT yang terinklusi dalam penyusunan tinjauan sistematis ini. Rob 2.0 akan menilai tujuh poin, yaitu algoritma randomisasi, alokasi intervensi yang digunakan, penyamaran partisipan dan peneliti, standar pengukuran *outcome*, kuantitas data *outcome* yang hilang, pemilihan hasil yang dilaporkan, dan bias lainnya. Penulis juga menggunakan *Microsoft Excel* 2017 dan *Microsoft Word* 2017 dalam penyusunan tinjauan sistematis ini.

3. PEMBAHASAN

Hasil Seleksi dan Karakteristik Studi Terinklusi

Terdapat 2539 artikel yang ditemukan pada awal pencarian. Selanjutnya, penulis mengeliminasi 397 artikel yang terduplikasi. Evaluasi teks lengkap dilakukan pada 38 artikel yang diperoleh dari hasil skrining judul dan abstrak. Selain itu, penulis mengeliminasi 30 artikel karena ketidakcocokan pada kriteria kelayakan studi. Dengan demikian, terdapat delapan artikel terinklusi yang digunakan dalam analisis dan penulisan tinjauan sistematis ini (Gambar 1).

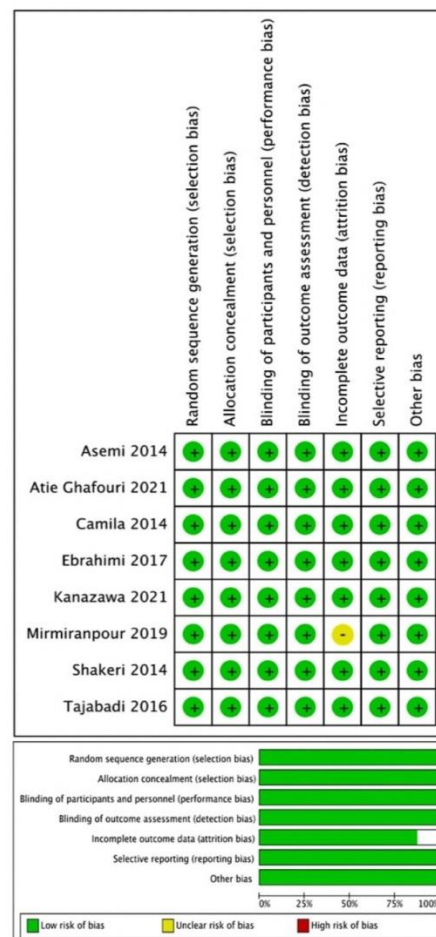


Gambar 1. Alur Diagram PRISMA

Semua artikel yang terinklusi merupakan studi RCT yang diterbitkan antara tahun 2014 dan 2021. Dari delapan artikel, empat studi dilakukan di Iran, dua studi di India, satu studi di Brazil dan satu studi di Jepang. Durasi penelitian tiap studi bervariasi antara 6 sampai 24 minggu. Sebanyak 455 sampel merupakan pasien DMT2 yang dikumpulkan secara acak dalam kelompok intervensi (n = 229) dan kelompok kontrol (n = 226). Semua sampel berusia di atas 50 tahun dengan jenis kelamin laki-laki (n = 236) dan perempuan (n = 219). Pada semua studi terinklusi, kelompok intervensi mendapatkan suplementasi yang mengandung sinbiotik, sedangkan kelompok kontrol mendapatkan suplementasi plasebo (tanpa kandungan sinbiotik). Pada kelompok intervensi, semua studi menggunakan inulin (n = 4) ataupun oligosakarida (n = 3) sebagai agen prebiotik, kecuali studi Mirmiranpour *et al.* yang menggunakan bubuk kayu

manis. Semua studi menggunakan bakteri *Lactobacillus sp.* dan/atau *Bifidobacterium sp.* sebagai agen probiotik dalam formulasi suplementasi sinbiotik. Sebagian besar studi menggunakan suplementasi dalam bentuk kapsul dengan dosis yang bervariasi (satu hingga tiga kali sehari). Semua studi menyelidiki pengaruh suplementasi sinbiotik pada profil glikemik dan profil lipid pada pasien DMT2, kecuali studi Mirmiranpour *et al.* yang hanya menyelidiki profil glikemik. Rincian karakteristik studi terinklusi disajikan pada Tabel 1.

Hasil Penilaian Kualitas Studi Terinklusi



Gambar 2. Penilaian Risk of Bias^[11-18]

Tabel 1. Karakteristik Studi Terinklusi

No.	Studi	Jenis	Tahun	Durasi	Negara	Intervensi	Kontrol	Dosis	Sampel Pasien DMT2		
									Jumlah (n)	Rerata Usia (tahun)	Jenis Kelamin (L/P)
1.	Kanazawa et al. [17]	RCT	2021	24 minggu	Jepang	Kapsul sinbiotik oral 10gr mengandung 3gr <i>dry powder</i> , 3×10^8 CFU/gr <i>Lactocaseibacillus paracasei</i> , 3×10^8 CFU/gr <i>Bifidobacterium breve</i> ; 7,5gr galaktoligosakarida (GOS)	Kapsul plasebo dengan kandungan yang sama seperti kapsul sinbiotik, tetapi tidak mengandung agen probiotik dan prebiotik	2x sehari	Intervensi 44 Kontrol 42	61.1 ± 11.0 55.9 ± 10.7	31/13 34/8
2.	Ebrahimi et al. [18]	RCT	2017	9 minggu	Iran	Kapsul sinbiotik oral 500mg yang mengandung bakteri probiotik (<i>Lactobacillus sp.</i> , dan <i>Bifidobacterium sp.</i>), fruktoligosakarida (FOS), 0,5mg laktosa, 1mg vitamin B, dekstrin, magnesium jenuh dan talc	Kapsul plasebo dengan kandungan yang sama seperti kapsul sinbiotik, tetapi tidak mengandung agen probiotik dan prebiotik	1x sehari	Intervensi 35 Kontrol 35	58.71 ± 8.20 58.63 ± 8.06	23/12 19/16
3.	Asemi et al. [12]	RCT	2014	6 minggu	Iran	Bubuk sinbiotik 9gr yang mengandung 1×10^7 CFU/gr <i>L. sporogenes</i> , 0,04gr inulin, 0,38gr isomalt, 0,36gr sorbitol, dan 0,05gr stevia	Bubuk plasebo dengan kandungan yang sama seperti bubuk sinbiotik, tetapi tidak mengandung agen probiotik dan prebiotik	3x sehari	Intervensi 31 Kontrol 31	53.1 ± 8.7	31/31
4.	Tajabadi et al. [15]	RCT	2016	12 minggu	Iran	Kapsul sinbiotik yang mengandung 2×10^7 CFU/gr <i>L. acidophilus</i> , 2×10^9 CFU/gr <i>Bifidobacterium bifidum</i> , dan inulin 800mg	Kapsul plasebo dengan kandungan yang sama seperti kapsul sinbiotik, tetapi tidak mengandung agen probiotik dan prebiotik	1x sehari	Intervensi 30 Kontrol 30	52.35	30/30
5.	Shakeri et al. [13]	RCT	2014	8 minggu	Iran	Roti sinbiotik 40gr yang mengandung 1×10^7 CFU/gr <i>L. acidophilus</i> dan 7gr inulin	Roti plasebo 40gr tanpa kandungan probiotik dan prebiotik	3x sehari	Intervensi 26 Kontrol 26	52	15/37
6.	Atie Ghafouri et al. [11]	RCT	2021	8 minggu	India	Roti sinbiotik 40gr yang mengandung 1×10^7 CFU/gr <i>B. coagulans</i> , dan 10gr inulin	Roti plasebo 40gr tanpa kandungan probiotik dan prebiotik	3x sehari	Intervensi 25 Kontrol 25	53.88 ± 1.09 54.60 ± 0.83	13/12 15/10
7.	Camila et al. [16]	RCT	2014	6 minggu	Brazil	Susu sinbiotik 100mL yang mengandung 1×10^8 CFU/mL <i>L. acidophilus</i> , 1×10^8 CFU/mL <i>Bifidobacterium bifidum</i> , 8g fruktoligosakarida, 9% bubuk skim susu, 23% bubuk whey, 21% maltodekstrin, 15% oatmeal, dan 7% bubuk kedelai	Susu plasebo 100mL dengan kandungan yang sama seperti susu sinbiotik, tetapi tidak mengandung prebiotik dan probiotik	2x sehari	Intervensi 10 Kontrol 10	55.47 ± 2.0 56.89 ± 1.7	0/10 0/10
8.	Mirmiranpour et al. [14]	RCT	2019	12 minggu	India	Kapsul sinbiotik yang mengandung 1×10^8 CFU/gr <i>L. acidophilus</i> dan 0,5gr bubuk kayu manis	Kapsul plasebo tanpa kandungan probiotik dan prebiotik	1x sehari	Intervensi 28 Kontrol 27	58.4 ± 11.4 58.2 ± 11.8	13/15 12/15

Untuk menilai kualitas, penulis menggunakan Cochrane *Risk of Bias*. Tujuh dari delapan studi terinklusi menunjukkan risiko bias yang rendah, dan hanya satu studi yang menunjukkan kekhawatiran risiko bias pada kelengkapan data *outcome* profil lipid (Gambar 2).

Patofisiologi DMT2

Insulin merupakan hormon peptida yang disekresikan oleh sel β -pankreas untuk mengontrol kadar glikemik. Pada kondisi glikemik yang tinggi dalam jangka waktu panjang, tubuh akan meningkatkan jalur

pensinyalan insulin yang melibatkan NADPH-oxidase-4 (NOX4).^[1] NOX4 merupakan enzim pengoksidasi kuat yang dapat mensintesis *reactive oxygen species* (ROS).^[1] Peningkatan pensinyalan insulin juga mengakibatkan mitokondria menjadi hiperaktif dan meningkatkan produksi produk sampingan berupa ROS.^[1] Peningkatan jumlah ROS dapat mengakibatkan gangguan sensitivitas insulin melalui perubahan struktural dan fungsional pada molekul insulin. Selain itu, penurunan bioaktivitas hormon

insulin juga berkontribusi terhadap kondisi resistensi insulin.^[1]

Beberapa studi melaporkan bahwa pasien DMT2 berpotensi mengalami disbiosis bakteri di usus yang ditandai dengan peningkatan bakteri oportunistik (*Streptococcus sp.* dan *Enterobacteriaceae sp.*) dan penurunan bakteri probiotik di usus (*Bifidobacterium sp.*).^[4,5] Kondisi tersebut dapat menurunkan sintesis asam lemak butirat sehingga mengakibatkan gangguan keseimbangan metabolisme glukosa dan lemak.^[2] Selain itu, disbiosis bakteri di usus juga dapat meningkatkan aktivasi kompleks *toll-like receptor 4* (TLR4) melalui komponen lipopolisakarida yang disekresikan oleh bakteri oportunistik.^[4] Aktivasi TLR4 akan memodulasi sintesis sitokin proinflamasi dan ROS yang dapat mengakibatkan resistensi insulin. Dengan demikian, disbiosis bakteri di usus dapat memperburuk progresivitas penyakit DMT2.^[1,3,4]

Suplementasi Sinbiotik

Sinbiotik merupakan kombinasi probiotik dan prebiotik. Probiotik adalah bakteri hidup atau rasi yang dapat membantu meningkatkan fermentasi laktat menjadi SCFA di saluran cerna.^[10] Pertumbuhan probiotik tersebut tidak dapat dicapai tanpa adanya promosi dari prebiotik.^[10] Prebiotik adalah bahan makanan yang tidak dapat dicerna, tetapi dapat difermentasi oleh probiotik untuk meningkatkan metabolisme probiotik usus.^[10] Oleh karena itu, suplementasi sinbiotik memiliki peran positif dalam regulasi disbiosis bakteri di usus.

Mekanisme Kerja Sinbiotik terhadap Profil Glikemik

Konsumsi sinbiotik terbukti dapat meningkatkan ekspresi gen

peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- γ).^[19] Aktivasi PPAR- γ dapat memodulasi pensinyalan insulin untuk berikatan dengan reseptor tirosin kinase. Efek tersebut mampu meningkatkan sensitivitas insulin di seluruh sel tubuh sehingga dapat meningkatkan metabolisme glukosa untuk menstabilkan kadar glikemik.^[20]

Tinjauan sistematis oleh Mahboobi *et al.*, menjelaskan bahwa komponen serat prebiotik dalam suplementasi sinbiotik dapat menunda pengosongan lambung, menghambat penyerapan glukosa dalam serum, dan mencegah kenaikan glukosa serum *post-prandial*.^[21] Serat prebiotik juga mampu merangsang pertumbuhan bakteri probiotik (*Lactobacillus sp.* dan *Bifidobacterium sp.*) sehingga dapat meningkatkan sintesis asam lemak butirat di usus.^[21] Peningkatan asam lemak butirat melalui fermentasi bakteri laktat dapat memberikan manfaat perlindungan pada sel β -pankreas melalui modulasi fungsi mitokondria.^[22] Selain itu, asam lemak butirat juga berguna untuk menekan nafsu makan melalui aktivasi FFAR-3 dan neuron aferen vagal untuk membantu mengurangi asupan energi dalam kontrol glikemik.^[23,24]

Keberadaan bakteri laktat sebagai agen probiotik dalam suplementasi sinbiotik dapat memodulasi protein *tight junction* (TJ), seperti claudin-1, IL-10, *occluding-1*, dan ZO-1.^[9,25] Peningkatan protein TJ tersebut dapat memberikan manfaat perlindungan pada dinding epitel saluran cerna. Selain itu, bakteri laktat juga dapat menginduksi sel L-enteroendokrin usus untuk mengaktifasi GLP1.^[26] Aktivasi GLP-1 akan merangsang

sekresi insulin dan menghambat sekresi glukagon, sehingga berkontribusi untuk mempertahankan kadar normal glikemik *post-prandial*.^[7]

Mekanisme Kerja Suplementasi Sinbiotik terhadap Profil Lipid

Sinbiotik diketahui memiliki efek terhadap profil lipid melalui berbagai mekanisme. Komponen bakteri probiotik dalam sinbiotik dapat memperbaiki profil lipid melalui mekanisme imunomodulator.^[27] Probiotik dapat menurunkan aktivasi TLR4 yang merupakan suatu protein penginduksi sitokin proinflamasi.^[27,28] Komponen probiotik dalam sinbiotik juga dapat mengubah kolesterol menjadi koprostanol sehingga mengakibatkan penurunan kadar kolesterol total serum. Probiotik juga berperan dalam meningkatkan sintesis enzim hidrolase yang dapat mengurangi penyerapan kolesterol melalui ekskresi garam empedu.^[10,27] Selain itu, komponen probiotik dalam sinbiotik dapat mempermudah sintesis SCFA, yaitu asam lemak propionat dan butirat.^[27] SCFA dapat menekan aktivasi HMG-CoA reduktase yang merupakan enzim pembatas laju dalam jalur sintesis kolesterol di hati.^[27,29]

Efek lain dari sinbiotik dalam modulasi profil lipid terdapat pada mekanisme lipogenesis dengan meningkatkan sekresi *fasting-induced adipose factor* (FIAF).^[27,30] FIAF akan menahan endotel *lipoprotein lipase* (LPL) sehingga dapat menekan pelepasan TAG dan nHDL-C (LDL, IDL, dan VLDL) pada serum.^[29,30] Selain itu, peningkatan sekresi FIAF juga menyebabkan nonaktivasi enzim lipogenik hati oleh *carbohydrate-responsive element binding protein*

(ChREBP) dan *sterol regulatory element binding protein* (SREBP-1c) sehingga dapat mengurangi penyimpanan TAG dalam adiposit dan hati.^[29]

Pengaruh Suplementasi Sinbiotik terhadap Profil Glikemik Pasien DMT2

Semua studi terinklusi melaporkan bahwa suplementasi sinbiotik dapat menurunkan kadar glikemik puasa pasien DMT2 hingga mencapai target normal (80-130mg/dL), kecuali studi Kanazawa *et al.*, Ebrahimi *et al.*, dan Asemi *et al.* (Tabel 2). Kelompok intervensi pada semua studi memiliki persentase penurunan glikemik puasa lebih tinggi signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol.^[11-18] Temuan tersebut didukung oleh studi Ruan *et al.* yang melaporkan bahwa suplementasi sinbiotik memiliki efek lebih kuat dibandingkan probiotik dalam merangsang sekresi hormon GLP-1 dan GLP-2 sehingga dapat menurunkan penyerapan glukosa di usus halus secara signifikan.^[31]

Pada kelompok intervensi, tiap studi memiliki persentase penurunan kadar glikemik puasa yang bervariasi bergantung lokasi negara penelitian (Tabel 2). Variasi persentase hasil tiap studi terinklusi disebabkan oleh perbedaan formulasi suplementasi sinbiotik, kondisi fisiologis yang spesifik tiap sampel, dosis suplementasi, serta durasi pemberian. Studi Camila *et al.* melaporkan bahwa prebiotik fruktooligosakarida (FOS) mampu bersinergis lebih efektif dengan probiotik dalam suplementasi sinbiotik sehingga dapat menurunkan penyerapan glukosa di usus secara signifikan.^[16] Pernyataan tersebut didukung oleh studi Kaur *et al.* yang

melaporkan bahwa efek FOS lebih kuat dibandingkan agen prebiotik inulin dalam memodulasi hormon

insulin pada pasien DMT2.^[32] Suplementasi sinbiotik juga terbukti dapat memengaruhi

Tabel 2. Rangkuman *Outcome* tiap Studi Terinklusi

No.	Studi	Outcome		Keamanan
		Profil Glikemik (mg/dL)	Profil Lipid (mg/dL)	
1.	Kanazawa et al. [17]	<ul style="list-style-type: none"> - Kelompok intervensi mengalami penurunan glikemik puasa sebesar 6.2% (dari 162.27 ± 10.09mg/dL menjadi 151.9 ± 6.12mg/dL). Persentase tersebut lebih tinggi cukup signifikan dibandingkan kontrol (6.2% vs. 2.61%; <i>p</i> = 0.05) - Kedua kelompok percobaan tidak mengalami penurunan persentase HbA1c 	<p>Kedua kelompok percobaan tidak menunjukkan perubahan profil lipid yang berarti</p>	<p>Terdapat 4 pasien dari kelompok intervensi yang mengalami gangguan saluran pencernaan</p>
2.	Ebrahimi et al. [18]	<ul style="list-style-type: none"> - Kelompok intervensi mengalami penurunan glikemik puasa cukup signifikan sebesar 10.45% (dari 142.34 ± 40.59mg/dL menjadi 134.11 ± 37.85mg/dL). Persentase tersebut lebih tinggi signifikan dibandingkan kontrol (10.45% vs. 2.51%; <i>p</i> = 0.05) - Kelompok intervensi mengalami penurunan HbA1c sebesar 0.30% (dari 7.44 ± 0.98% menjadi 7.13 ± 0.89%). Persentase tersebut lebih tinggi signifikan dibandingkan kontrol (0.30% vs. 0.06%; <i>p</i> < 0.001) 	<p>Kedua kelompok percobaan tidak menunjukkan perubahan profil lipid yang berarti</p>	<p>Tidak ada kasus efek samping yang dilaporkan pada kedua kelompok</p>
3.	Asemi et al. [12]	<ul style="list-style-type: none"> - Kelompok intervensi mengalami penurunan glikemik puasa cukup signifikan sebesar 12.46% (dari 170.2 ± 8.9mg/dL menjadi 147.9 ± 8.4mg/dL). Persentase tersebut lebih tinggi signifikan dibandingkan dengan kontrol (12.46% vs. 2.44%; <i>p</i> = 0.009) - Kedua kelompok percobaan tidak menunjukkan perubahan persentase kadar HbA1c yang berarti 	<ul style="list-style-type: none"> - Kelompok intervensi mengalami penurunan kadar kolesterol cukup signifikan sebesar 13.9% (dari 183.5 ± 5.6mg/dL menjadi 160.5 ± 6.9mg/dL). Persentase tersebut lebih tinggi signifikan dibandingkan kontrol (13.9% vs. 3.8%; <i>p</i> < 0.05) - Kelompok intervensi mengalami penurunan kadar TAG secara signifikan sebesar 26.9% (dari 183.2 ± 12.5mg/dL menjadi 137.3 ± 9.7mg/dL). Persentase tersebut lebih tinggi dibandingkan kontrol (26.9% vs. 13.6; <i>p</i> = 0.008) - Kelompok intervensi mengalami peningkatan kadar HDL-C secara signifikan sebesar 27.15% (dari 39.23 ± 12.68mg/dL menjadi 50.32 ± 13.02mg/dL). Persentase tersebut lebih tinggi dibandingkan kontrol (27.15% vs. 11.04%; <i>p</i> < 0.05) - Kelompok intervensi mengalami penurunan kadar LDL-C cukup signifikan sebesar 10.7% (dari 123.2 ± 4mg/dL menjadi 110.5 ± 4.5mg/dL). Persentase tersebut lebih tinggi dibandingkan kontrol (10.7% vs. 2.6%; <i>p</i> < 0.01) 	<p>Tidak ada kasus efek samping yang dilaporkan pada kedua kelompok</p>
4.	Tajabadi et al. [15]	<ul style="list-style-type: none"> - Kelompok intervensi mengalami penurunan glikemik puasa cukup signifikan dari 149.4 ± 60.8mg/dL menjadi 129.7 ± 40.5mg/dL, sedangkan kelompok kontrol mengalami peningkatan glikemik puasa dari 125.3 ± 51.1mg/dL menjadi 144.5 ± 72.3 mg/dL (<i>p</i> = 0.03) - Kedua kelompok percobaan tidak menunjukkan perubahan persentase kadar HbA1c yang berarti 	<ul style="list-style-type: none"> - Kelompok intervensi mengalami peningkatan kadar HDL-C secara signifikan dari 45.9 ± 6.3 mg/dL menjadi 47.7 ± 6.9 mg/dL, sedangkan kelompok kontrol mengalami penurunan kadar HDL dari 46.8 ± 7.4 mg/dL menjadi 44.6 ± 5.9 mg/dL (<i>p</i> = 0.01) - Kedua kelompok percobaan tidak menunjukkan perubahan kadar kolesterol, TAG, dan LDL-C yang berarti 	<p>Tidak ada kasus efek samping yang dilaporkan pada kedua kelompok</p>
5.	Shakeri et al. [13]	<ul style="list-style-type: none"> - Kelompok intervensi mengalami penurunan glikemik puasa secara signifikan dari 142.7 ± 58.7 mg/dL menjadi 127.1 ± 39.7 mg/dL, sedangkan kelompok kontrol mengalami peningkatan glikemik puasa dari 168.1 ± 78.9 mg/dL menjadi 168.4 ± 86.1 mg/dL (<i>p</i> = 0.01) - Kedua kelompok percobaan tidak menunjukkan perubahan persentase kadar HbA1c yang berarti 	<ul style="list-style-type: none"> - Kelompok intervensi mengalami penurunan TAG secara signifikan dari 165.5 ± 68.2mg/dL menjadi 138.8 ± 57.7mg/dL, sedangkan kelompok kontrol mengalami peningkatan TAG dari 144.6 ± 67.0mg/dL menjadi 177.6 ± 87.9mg/dL (<i>p</i> = 0.005) - Kelompok intervensi mengalami peningkatan kadar HDL-C secara signifikan dari 39.6 ± 8.9mg/dL menjadi 41.8 ± 9.5mg/dL. Kelompok kontrol mengalami penurunan HDL dari 45.8 ± 8.1mg/dL menjadi 42.7 ± 7.7mg/dL (<i>p</i> = 0.01) - Kedua kelompok percobaan tidak menunjukkan perubahan kadar kolesterol dan LDL-C yang berarti 	<p>Tidak ada kasus efek samping yang dilaporkan pada kedua kelompok</p>
6.	Atie et al. [11]	<ul style="list-style-type: none"> - Kelompok intervensi mengalami penurunan glikemik puasa cukup signifikan sebesar 34.96% (dari 181.5 ± 4.3mg/dL menjadi 118.21 ± 3.32mg/dL). Persentase tersebut lebih tinggi signifikan dibandingkan dengan kontrol (34.96% vs. 12.04%; <i>p</i> < 0.001) - Kelompok intervensi menunjukkan kadar HbA1c lebih rendah secara signifikan dibandingkan dengan kontrol (6.32 ± 1.32% vs. 8.02 ± 1.32%; <i>p</i> < 0.001) 	<ul style="list-style-type: none"> - Kelompok intervensi mengalami penurunan kadar kolesterol secara signifikan sebesar 25.84% (dari 229.67 ± 55.51mg/dL menjadi 160.33 ± 28.85mg/dL). Persentase tersebut lebih tinggi signifikan dibandingkan kontrol (25.84% vs. 4.69%; <i>p</i> < 0.001) - Kelompok intervensi mengalami penurunan kadar TAG secara signifikan sebesar 24.21% (dari 166.43 ± 67.26mg/dL menjadi 142.20 ± 49.72mg/dL). Persentase tersebut lebih tinggi signifikan dibandingkan kontrol (24.24% vs. 11.12%; <i>p</i> = 0.009) - Kelompok intervensi mengalami peningkatan kadar HDL-C secara signifikan sebesar 37.50% (dari 41.03 ± 10.81mg/dL menjadi 60.36 ± 11.08mg/dL). Persentase tersebut lebih tinggi signifikan dibandingkan kontrol (37.50% vs. 10.34%; <i>p</i> < 0.05) - Kelompok intervensi mengalami penurunan kadar LDL-C secara signifikan sebesar 45.16% (dari 193.08 ± 19.09mg/dL menjadi 109.23 ± 12.58mg/dL). Persentase tersebut lebih tinggi signifikan dibandingkan kontrol (45.16% vs. 21.48%; <i>p</i> < 0.001) 	<p>Tidak ada kasus efek samping yang dilaporkan pada kedua kelompok</p>
7.	Camila et al. [16]	<ul style="list-style-type: none"> - Kelompok intervensi mengalami penurunan glikemik secara signifikan sebesar 38.89% (dari 191.71 ± 18.31mg/dL menjadi 116.78 ± 18.96mg/dL). Persentase tersebut lebih tinggi signifikan dibandingkan kontrol (38.89% vs. 16.11%; <i>p</i> < 0.05) - Kelompok intervensi menunjukkan hasil kadar HbA1c lebih rendah secara signifikan dibandingkan dengan kontrol (6.13 ± 0.45% vs. 7.94 ± 0.29%; <i>p</i> < 0.001) 	<ul style="list-style-type: none"> - Kedua kelompok percobaan tidak menunjukkan perubahan kadar kolesterol yang berarti - Kelompok intervensi mengalami penurunan kadar TAG secara signifikan sebesar 37.27% (dari 317 ± 101.08mg/dL menjadi 152.64 ± 24.68mg/dL). Persentase tersebut lebih tinggi signifikan dibandingkan kontrol (37.27% vs. 17.07%; <i>p</i> < 0.001) - Kelompok intervensi mengalami peningkatan kadar HDL-C secara signifikan sebesar 35.15% (dari 43.33 ± 11.08mg/dL menjadi 61.56 ± 24.68mg/dL). Persentase tersebut lebih tinggi dibandingkan kontrol (35.15% vs. 9.74%; <i>p</i> < 0.001) - Kelompok intervensi mengalami penurunan kadar LDL-C sebesar 41.30% (dari 195.44 ± 58.19mg/dL menjadi 103.78 ± 24.68mg/dL). Persentase tersebut lebih tinggi signifikan dibandingkan kontrol (41.30% vs. 11.35%; <i>p</i> < 0.001) 	<p>Tidak ada kasus efek samping yang dilaporkan pada kedua kelompok</p>
8.	Mirmiranpour et al. [14]	<ul style="list-style-type: none"> - Kelompok intervensi mengalami penurunan glikemik puasa secara signifikan sebesar 24.96% (dari 173.7 ± 2.7 mg/dL menjadi 128.73 ± 1.95mg/dL). Persentase tersebut lebih tinggi signifikan dibandingkan kontrol (20.96% vs. 7.04%; <i>p</i> < 0.001) - Kelompok intervensi menunjukkan hasil kadar HbA1c lebih rendah secara signifikan dibandingkan dengan kontrol (6.06 ± 0.01% vs. 8.48 ± 0.59%; <i>p</i> < 0.001) 	<p>-</p>	<p>Tidak ada kasus efek samping yang dilaporkan pada kedua kelompok</p>

persentase HbA1c pada pasien DMT2. Studi Atie *et al.*, studi Camila *et al.*, dan studi Mirmiranpour *et al.* berhasil membuktikan bahwa suplementasi sinbiotik dapat menurunkan persentase HbA1c hingga mencapai target normal (<6.5%) pada pasien DMT2 (Tabel 2). Hasil tersebut sebanding dengan studi Yadav *et al.* yang melaporkan bahwa suplementasi sinbiotik pada tikus diabetes dapat menurunkan HbA1c lebih signifikan dibandingkan dengan suplementasi probiotik atau prebiotik saja.^[33] Glikemik yang terkontrol (HbA1c <6.5%) dapat mencegah terjadinya komplikasi mikrovaskular ataupun makrovaskular pada pasien DMT2.^[11,14] Pernyataan tersebut didukung oleh studi Sewify *et al.* yang melaporkan bahwa glikemik yang terkontrol dapat membantu menurunkan angka kejadian neuropati diabetikum pada pasien DMT2 usia lanjut.^[34]

Studi Mirmiranpour *et al.* merekomendasikan bubuk kayu manis sebagai agen prebiotik dalam formulasi suplementasi sinbiotik dikarenakan memiliki efek yang optimal dalam menurunkan persentase HbA1c pada pasien DMT2.^[14] Hal tersebut didukung oleh studi Mang *et al.* yang melaporkan bahwa efek bubuk kayu manis lebih signifikan menurunkan persentase HbA1c dibandingkan dengan prebiotik inulin.^[35] Namun, hingga saat ini belum ditemukan alasan efek bubuk kayu manis dapat lebih signifikan menurunkan HbA1c dibandingkan dengan agen prebiotik lainnya.

Pengaruh Suplementasi Sinbiotik terhadap Profil Lipid Pasien DMT2

Terdapat lima studi yang berhasil melaporkan bahwa suplementasi

sinbiotik dapat memperbaiki profil lipid pasien DMT2, yaitu studi Asemi *et al.*, studi Tajabadi *et al.*, studi Shakeri *et al.*, studi Atie *et al.*, dan studi Camila *et al.* (Tabel 2). Lima studi tersebut juga membuktikan bahwa persentase perbaikan profil lipid pada kelompok intervensi lebih tinggi signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Temuan tersebut didukung oleh studi Moroti *et al.* yang melaporkan bahwa konsumsi sinbiotik pada individu sehat usia lanjut dapat memperbaiki profil lipid yang ditandai dengan peningkatan bakteri probiotik dan penurunan bakteri oportunistik di usus.^[36] Studi Asemi *et al.* dan studi Atie *et al.* berhasil membuktikan bahwa suplementasi sinbiotik dapat menurunkan kadar kolesterol mencapai target normal (<200mg/dL) pada pasien DMT2 (Tabel 2). Studi Lee *et al.* menjelaskan bahwa sinbiotik memiliki efek lebih kuat dibandingkan dengan probiotik dalam meningkatkan eliminasi kolesterol melalui feses dan menghambat reabsorpsi kolesterol melalui sirkulasi enterohepatik.^[27]

Limitasi Studi

Terdapat keterbatasan dalam tinjauan sistematis ini yaitu ukuran sampel yang terbatas dan lokasi studi terinklusi yang tidak terdistribusi secara global. Selain itu, tinjauan sistematis ini hanya menggunakan studi dengan bahasa Indonesia dan bahasa Inggris serta telah dicari dengan empat mesin pencari saja.

4. KESIMPULAN

Suplementasi sinbiotik dapat memperbaiki profil glikemik dan lipid pasien DMT2 melalui mekanisme regulasi mikrobiota usus. Dengan demikian, suplementasi

sinbiotik dapat menjadi terapi nutrisi yang potensial dalam penatalaksanaan DMT2.

DAFTAR PUSTAKA

1. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences* 2020, Vol 21, Page 6275 [Internet] 2020;21(17):6275. Available from:<https://www.mdpi.com/1422-0067/21/17/6275/htm>
2. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet] 2022;183. Available from:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34879977/>
3. Diwan AG, Kuvalekar AA, Dharamsi S, Vora AM, Nikam VA, Ghadge AA. Correlation of Serum Adiponectin and Leptin levels in Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. *Indian J Endocrinol Metab* [Internet] 2018;22(1):93. Available from: [/pmc/articles/PMC5838920/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30794924/)
4. Tanase DM, Gosav EM, Neculae E, Costea CF, et al. Role of Gut Microbiota on Onset and Progression of Microvascular Complications of Type 2 Diabetes (T2DM). *Nutrients* [Internet] 2020;12(12):1–26. Available from:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33276482/>
5. Liu Y, Lou X. Type 2 diabetes mellitus-related environmental factors and the gut microbiota: emerging evidence and challenges. *Clinics (Sao Paulo)* [Internet] 2020;75. Available from:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31939557/>
6. Endokrinologi Indonesia. *Pedoman Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2. Pedoman Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa Di Indonesia*. Penerbit PB PERKENI 2021.
7. Kim YA, Keogh JB, Clifton PM. Probiotics, prebiotics, synbiotics and insulin sensitivity. *Nutr Res Rev* [Internet] 2018;31(1):35–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29037268/>
8. Zheng HJ, Guo J, Jia Q, Huang YS, et al. The effect of probiotic and synbiotic supplementation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res* [Internet] 2019;142:303–13. Available from:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30794924/>
9. Naseri K, Saadati S, Ghaemi F, Ashtary-Larky D, et al. The effects of probiotic and synbiotic supplementation on inflammation, oxidative stress, and circulating adiponectin and leptin concentration in subjects with prediabetes and type 2 diabetes mellitus: a GRADE-assessed systematic review, meta-analysis, and meta-regression of randomized clinical trials. *Eur J Nutr* [Internet] 2023;62(2):543.

- Available from: [/pmc/articles/PMC9941248/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34579087/)
10. Li HY, Zhou DD, Gan RY, Huang SY, et al. Effects and Mechanisms of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Postbiotics on Metabolic Diseases Targeting Gut Microbiota: A Narrative Review. *Nutrients* [Internet] 2021;13(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34579087/>
 11. Ghafouri A, Heshmati J, Heydari I, et al. Effect of synbiotic bread containing lactic acid on blood lipids and apolipoproteins in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Food Sci Nutr* 2022;10(12):4419–30.
 12. Asemi Z, Khorrani-Rad A, Alizadeh SA, Shakeri H. Effects of synbiotic food consumption on metabolic status of diabetic patients: a double-blind randomized cross-over controlled clinical trial. *Clin Nutr* [Internet] 2014;33(2):198–203. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23786900/>
 13. Shakeri H, Hadaegh H, Abedi F, et al. Consumption of synbiotic bread decreases triacylglycerol and VLDL levels while increasing HDL levels in serum from patients with type-2 diabetes. *Lipids* [Internet] 2014;49(7):695–701. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24706266/>
 14. Mirmiranpour H, Huseini HF, Derakhshanian H. Effects of probiotic, cinnamon, and synbiotic supplementation on glycemic control and antioxidant status in people with type 2 diabetes; a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Diabetes Metab Disord* 2020;19(1):53–60.
 15. Tajabadi-Ebrahimi M, Sharifi N, Farrokhian A, et al. A Randomized Controlled Clinical Trial Investigating the Effect of Synbiotic Administration on Markers of Insulin Metabolism and Lipid Profiles in Overweight Type 2 Diabetic Patients with Coronary Heart Disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* [Internet] 2017;125(1):21–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27219886/>
 16. Moroti C, Souza Magri L, De Rezende Costa M. Effect of the consumption of a new symbiotic shake on glycemia and cholesterol levels in elderly people with type 2 diabetes mellitus. *Lipids Health Dis* 2016;11.
 17. Kanazawa A, Aida M, Yoshida Y, et al. Effects of Synbiotic Supplementation on Chronic Inflammation and the Gut Microbiota in Obese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Study. *Nutrients* [Internet] 2021;13(2):1–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33567701/>
 18. Ebrahimi Z sadat, Nasli-Esfahani E, Nadjarzade A. Effect of symbiotic supplementation on glycemic control, lipid profiles and microalbuminuria in patients with non-obese type 2 diabetes: a randomized, double-blind, clinical trial. *J Diabetes Metab Disord*

- [Internet] 2017;16(1). Available from: /pmc/articles/PMC5457616/
19. Giorgino F, Leonardini A, Laviola L, Perrini S, Natalicchio A. Cross-Talk between PPAR γ and Insulin Signaling and Modulation of Insulin Sensitivity. *PPAR Res* [Internet] 2015;2009. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20182551/>
 20. Janani C, Ranjitha Kumari BD. PPAR γ gene--a review. *Diabetes Metab Syndr* [Internet] 2015;9(1):46–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25450819/>
 21. Mahboobi S, Rahimi F, Jafarnejad S. Effects of Prebiotic and Synbiotic Supplementation on Glycaemia and Lipid Profile in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Pharm Bull* [Internet] 2018;8(4):565. Available from: /pmc/articles/PMC6311648/
 22. Rose S, Bennuri SC, Davis JE, Wynne R, et al. Butyrate enhances mitochondrial function during oxidative stress in cell lines from boys with autism. *Transl Psychiatry* [Internet] 2018;8(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29391397/>
 23. Goswami C, Iwasaki Y, Yada T. Short-chain fatty acids suppress food intake by activating vagal afferent neurons. *J Nutr Biochem* [Internet] 2018;57:130–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29702431/>
 24. Si X, Shang W, Zhou Z, Shui G, Lam SM, et al. Gamma-aminobutyric Acid Enriched Rice Bran Diet Attenuates Insulin Resistance and Balances Energy Expenditure via Modification of Gut Microbiota and Short-Chain Fatty Acids. *J Agric Food Chem* [Internet] 2018;66(4):881–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29327584/>
 25. Kobyliak N, Falalyeyeva T, Mykhalchyshyn G, Kyriienko D, Komissarenko I. Effect of alive probiotic on insulin resistance in type 2 diabetes patients: Randomized clinical trial. *Diabetes Metab Syndr* [Internet] 2018;12(5):617–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29661605/>
 26. Kassaian N, Feizi A, Aminorroaya A, Amini M. The effects of probiotics and synbiotic supplementation on glucose and insulin metabolism in adults with prediabetes: a double-blind randomized clinical trial. *Acta Diabetol* 2018;55(10):1019–28.
 27. Lee DK, Jang S, Baek EH, Kim MJ, et al. Lactic acid bacteria affect serum cholesterol levels, harmful fecal enzyme activity, and fecal water content. *Lipids Health Dis* [Internet] 2014;8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19515264/>
 28. Brubaker SW, Bonham KS, Zanoni I, Kagan JC. Innate immune pattern recognition: a cell biological perspective. *Annu Rev Immunol* [Internet] 2015;33:257–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25581309/>
 29. Hadi A, Ghaedi E, Khalesi S, Pourmasoumi M, Arab A. Effects

- of synbiotic consumption on lipid profile: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Eur J Nutr* [Internet] 2020;59(7):2857–74. Available from:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32322969/>
30. Weitkunat K, Schumann S, Petzke KJ, Blaut M, Loh G, Klaus S. Effects of dietary inulin on bacterial growth, short-chain fatty acid production and hepatic lipid metabolism in gnotobiotic mice. *J Nutr Biochem* [Internet] 2015;26(9):929–37. Available from:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26033744/>
 31. Ruan Y, Sun J, He J, Chen F, Chen R, Chen H. Effect of Synbiotics on Glycemic Control: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *PLoS One* [Internet] 2015;10(7). Available from:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26161741/>
 32. Kaur N, Gupta AK. Applications of inulin and oligofructose in health and nutrition. *J Biosci* [Internet] 2017;27(7):703–14. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12571376/>
 33. Yadav H, Jain S, Sinha PR. Effect of Dahi containing *Lactococcus lactis* on the progression of diabetes induced by a high-fructose diet in rats. *Biosci Biotechnol Biochem* [Internet] 2014;70(5):1255–8. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16717431/>
 34. Sewify M, Nair S, Warsame S, Murad M, et al. Prevalence of Neuropathic among Diabetic Patients with Controlled and Uncontrolled Glycemia in Kuwait. *J Diabetes Res* [Internet] 2016. Available from:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26844231/>
 35. Mang B, Wolters M, Schmitt B, Kelb K, et al. Effects of a cinnamon extract on plasma glucose, HbA_{1c}, and serum lipids in diabetes mellitus type 2. *Eur J Clin Invest* [Internet] 2016;36(5):340–4. Available from:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16634838/>
 36. Moroti C, Magri LF, Rensis C, Costa M, Sivieri K. Effect of the consumption of a synbiotic shake on the intestinal microflora of elderly people. *Int J Probiotics Prebiotics* 2015;5:133–40.
 37. Kavitha K, Gopala Reddy A, Kondal Reddy K, Satish Kumar CSV, Boobalan G, Jayakanth K. Hypoglycemic, hypolipidemic and antioxidant effects of synbiotic in diabetic rats. *Vet World* [Internet] 2016;9(2):118. Available from:
[/pmc/articles/PMC4819359/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16634838/)
 38. Ekhlasi G, Mohammadi RK, Agah S, Zarrati M, Hosseini AF, Arabshahi SSS, et al. Do symbiotic supplementation have effects in nonalcoholic fatty liver disease?. *J Res Med Sci* [Internet] 2016;21(7). Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28250783/>
 39. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: Safety of treatment, changes in

- incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* [Internet] 2017;317(20):1237–45. Available from:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3313041/>
40. Wan X, Guo H, Liang Y, Zhou C, Liu Z, Li K, et al. *The physiological functions and pharmaceutical applications of inulin: A review. Carbohydr Polym* [Internet] 2020;246. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32747248/>